Tome 64, nº 35. — Décembre 1957.

Der Elektrolytstoffwechsel des Diaphragma nach Adrenalektomie und seine Beeinflussung durch Corticosteroide

von

Edw. FLÜCKIGER
Basel.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Basel,
Direktor: Prof. Dr. F. Verzár)[1]

Fräulein Prof. K. Ponse zum 60. Geburtstag am 5. September 1957 gewidmet zum Dank für ihre Einführung in den Genuss der Musik und in die Histologie endokriner Organe.

Muskel- und Nervenzelle enthalten im Ruhezustand viel Kalium und wenig Natrium, während in der Extrazellulärflüssigkeit und im Blutplasma umgekehrte Konzentrationsverhältnisse herrschen. Die so gebildeten Konzentrationsgradienten bilden die Grundlage der Erregbarkeit dieser Zellen. Die intracelluläre Stapelung von Kalium und Ausschliessung von Natrium wird aber auch bei anderen Zelltypen gefunden (Erythrocyten, Leukocyten, Hefezellen, Colibakterien etc.) und scheint demnach eine primitive Zellfunktion zu sein. Wesentlich ist, dass der Aufbau bzw. die Erhaltung der Konzentrationsunterschiede zwischen intra- und extracellulärem Milieu ein aktiver Zellprozess ist, der eng mit dem Kohlehydratstoffwechsel verbunden ist, wie VERZÁR als Erster 1940/41 an Hefezellen und Leukocyten des Pferdes nachwies und später auch an Muskelzellen demonstrierte (7). Viele Untersuchungen sind

[1] zur Zeit: Pharmakologisches Laboratorium, SANDOZ A.G. Basel.

seither durchgeführt worden, um diese Zusammenhänge zu analysieren. Eine Arbeitsrichtung benützt als Methode die Nebennierenexstirpation um eine Störung des Stoffwechselgeschehens zu erzeugen, die sowohl den Kohlehydratstoffwechsel als auch den Elektrolythaushalt betrifft.

Exstirpation der Nebennieren bewirkt beim Säuger eine „basale Zellstoffwechselstörung“ (9, 10), welche vor allem die energieliefernden Zellprozesse (Phosphorylierungsvorgänge) und damit verbunden den Elektrolytstoffwechsel und Wasserhaushalt trifft. Adrenalektomierte Tiere zeigen eine zunehmende Verminderung an Plasma-Na, welches mit dem Harn ausgeschwemmt wird, sowie eine Erhöhung des Plasma-K. Parallel zu diesen Elektrolytverschiebungen, welche eine Verminderung der Konzentrationsunterschiede zwischen extra- und intracellulärem Raum bewirken, entwickelt sich eine Muskelschwäche (Adynamie), die, wie Vögtli (11) zeigen konnte, z.T. durch das veränderte extracelluläre Elektrolytmilieu erklärt werden kann. Bei in vitro Versuchen fanden aber Mentha, Vögtli und Verzár (8), dass die Muskeln von nebennierenlosen, adynamischen Tieren auch in einem Elektrolytmilieu normaler Zusammensetzung weniger Arbeit zu leisten vermögen und bei Zusatz von Glukose weniger Glykogen bilden. Das heisst, die Adrenalektomie wirkt auf die Muskelzellen nicht nur im Sinne einer Depolarisation, hervorgebracht durch die Elektrolytverschiebungen, was zu einer verminderten Arbeitsleistung führen muss, sondern auch auf die Fermentsysteme des Energiehaushaltes.

Es muss deshalb von grossem Interesse sein, in vitro Nebennierenrindenhormone zu adynamen Muskelpräparaten zuzusetzen, um ihren Einfluss auf Elektrolyt- und Kohlehydratstoffwechsel zu untersuchen, und dann die Resultate mit jenen zu vergleichen, die unter gleichen Verhältnissen an Muskeln normaler Tiere gewonnen wurden.

Im Folgenden soll berichtet werden über den Elektrolytstoffwechsel des Zwerchfells adrenalektomierter Ratten und seine Beeinflussung durch Corticoide. Die entsprechenden Versuche an Diaphragmen normaler Tiere wurden an anderer Stelle veröffentlich (1).

Methoden. Als Versuchstiere wurden mit Ausnahme der in Tabelle V dargestellten Versuche ca. 100 g schwere, 2 Monate alte männliche Ratten der Institutszucht verwendet. Die Adrenalekto-

mie wurde unter Aethernarkose vom Rücken her zugleich beidseitig vorgenommen. Die Tiere entwickelten dann innert 6 bis 10 Tagen eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die zum Tode führt. Die Ratten wurden dann zum Versuch verwendet, wenn sich die Muskeladynamie so weit entwickelt hatte, dass sie sich an senkrecht aufgestelltem Gitter nicht mehr halten konnten. Im Gegensatz zu den Versuchen an normalen Tieren (1) konnten die nebennierenlosen Ratten wegen ihrer Schwäche vor dem Versuch nicht während 18-24 Stunden gehungert werden; das Futter wurde den adynamen Tieren nur etwa 4 Stunden vor dem Versuch entzogen.

Das Zwerchfell wurde den durch Nackenschlag getöteten Tieren möglichst schonend und schnell entnommen und in 3 Teile zerlegt. Der vertebrale Mittelteil eignet sich wegen seiner Dicke nicht zu Austauschversuchen; er wurde deshalb nur dazu verwendet, den Anfangsgehalt an Na und K zu bestimmen. Wie an anderer Stelle nachgewiesen wurde (1), stimmen die Na- und K-Mengen in den Seitenteilen mit denen des Mittelteiles überein, so dass dieses Vorgehen zulässig ist. Die zwei Seitenteile ohne das Centrum tendineum kamen bei 37° C in kleine Gefässe mit Krebs-Ringer-Lösung (6), welche, wie an anderem Ort dargelegt wurde (1), für unsere Zwecke besser ist als die früher von uns verwendete Ringerlösung nach HASTINGS (5).

Nach Abschluss des 60 Minuten dauernden Versuches wurden die Muskelstücke auf Filterpapier ausgebreitet und leicht abgetupft, hierauf von anhaftendem Gewebe gereinigt und gewogen. Dann wurden die Muskeln in Pyrexschälchen bei 500° C verascht und hierauf ihr Elektrolytgehalt mit dem Flammenphotometer bestimmt.

Zur Untersuchung des Austausches von Na und K wurde in der Ringerlösung ein Teil des Na oder K durch ein radioaktives Isotop, Na^{24} oder K^{42} (von AERE Harwell bezogen) ersetzt. Die Verdünnung der Isotopen wurde so gewählt, dass 10^3 Impulse pro Minute (ipm) Na^{24} 6.9×10^{-3} meq Na, und dass 10^3 ipm K^{42} 5.95×10^{-3} meq K entsprachen. Die Radioaktivität wurde in den veraschten Muskelstücken mit einem Geigerrohr TGC-2 und einem „Tracerlab„-Counter bestimmt.

Wurde der Ringerlösung Glukose zugesetzt, dann geschah dies in einer Konzentration von 200 mg% und stets zusammen mit 10 E/100 cm³ Insulin (Lilly). Die Corticosteroide wurden in Aethyl-

alkohol gelöst zur Ringerlösung gegeben, so dass die Versuchslösung 10 mg% Corticoide und 0.5% Alkohol enthielt. Dieser Alkoholgehalt hat keinen Einfluss auf unsere Ergebnisse (1).

Ergebnisse

1) *Natrium- und Kalium-Gehalt.*

Ein Vergleich des Anfangsgehaltes an Natrium und Kalium zwischen den Diaphragmen normaler und adrenalektomierter Ratten ergab bei den nebennierenlosen Tieren höhere K- und niedrigere Na-Werte als bei gleichartigen Kontrollen. In Tabelle I sind die Resultate von parallelen Analysen, welche an gleichaltrigen operierten und normalen Tieren durchgeführt worden sind, einander gegenübergestellt. Wie die P-Werte zeigen, sind die dargestellten Differenzen statistisch hoch signifikant.

TABELLE I

Kalium- und Natriumgehalt im Diaphragma normaler und adrenalektomierter Ratten.

	Kalium meq/100 g	Natrium meq/100 g
15 normale	8,95 ± 0,105 *)	3,56 ± 0,115
32 adrenalektomierte	9,53 ± 0,083	3,15 ± 0,077
Differenz	+ 0,58	— 0,41
P	< 0,01	< 0,01

* Mittelwert ± ε.

2) *Einfluss des Glukosestoffwechsels auf den Natrium- und Kaliumstoffwechsel.*

Zwerchfelle adrenalektomierter Ratten bauen in Gegenwart von Glukose und Insulin Glykogen auf (8). Wie aus den in Tabelle II zusammengestellten Analysen hervorgeht, sind diese adynamen Muskeln ebenfalls in der Lage, in Gegenwart von Glukose ihren

TABELLE II

Wirkung der Glukose auf den Elektrolytstoffwechsel des Zwerchfells der adrenalektomierten Ratte (meq/100 g)

	1 Initialwert	2 Ohne Glukose	3 mit Glukose	4 Differenz 2-1	5 Differenz 3-1	6 Differenz 3-2
Gesamt K	9,53 ± 0,083 (32)	9,03 ± 0,115 (6)	10,32 ± 0,110 (34)	— 0,50 $P < 0,01$	+ 0,79 $P < 0,01$	+ 1,29 $P < 0,01$
Aufnahme K^{42} . . .		4,68 ± 0,300 (3)	4,59 ± 0,162 (16)			— 0,09 $P < 0,8$
Gesamt Na	3,15 ± 0,077 (32)	3,80 ± 0,225 (6)	3,15 ± 0,087 (32)	+ 0,65 $P < 0,01$	± 0,00 $P = 1$	— 0,65 $P < 0,01$
Aufnahme Na^{24} . . .		3,13 ± 0,223 (4)	2,86 ± 0,090 (18)			— 0,27 $P < 0,3$

K-Gehalt weiter zu steigern, währenddem er in Ringerlösung ohne Glukosezusatz abnimmt. Nach einer Stunde in Glukose-Ringer weisen die Muskeln 1.29 meq K mehr auf als in Ringerlösung ohne Glukose. Der K-Austausch, gemessen an der Aufnahme an K^{42} zeigt unter beiden Versuchsbedingungen denselben Wert. Während der Na-Gehalt in Ringerlösung ohne Glukose um 0.65 meq zunimmt, verändert er sich in Gegenwart von Glukose nicht. Auch der Na-Austausch zeigt unter den zwei Versuchsbedingungen keine signifikante Differenz.

3) *Wirkung von Desoxycorticosteron auf den Elektrolytstoffwechsel.*

Es ist in früheren Versuchen nachgewiesen worden (8), dass Desoxycorticosteron (DOC) beim adrenalektomierten Tier ebenso wie beim normalen Tier die Glykogenbildung des Diaphragma in glukosehaltiger Ringerlösung hemmt. Wie aus den in Tabelle III (linke Hälfte) zusammengestellten Analysen hervorgeht, verringert sich der in Gegenwart von Glukose stark erhöhte K-Gehalt bei Zusatz von DOC um 0.64 meq. Ebenso verringert sich der mit K^{42} gemessene K-Austausch. Umgekehrt nimmt der Na-Gehalt bei Zusatz von DOC zur Glukose-Ringerlösung deutlich zu und der Na-Austausch ist in signifikanter Weise erhöht.

Die Versuchsresultate ergeben deutlich, dass entsprechend der vollkommenen Hemmung des Glykogenaufbaus durch DOC der Elektrolythaushalt sich so verhält, als ob keine Glukose zur Verfügung stände, d.h. der Muskel verliert Kalium und nimmt Natrium auf.

4) *Wirkung von Hydrocortison auf den Elektrolytstoffwechsel.*

In Tabelle III (rechte Seite) sind die Resultate der Hydrocortisonversuche, die parallel zu denen mit DOC durchgeführt wurden, dargestellt. Es zeigte sich, dass bei Zusatz von Hydrocortison zur Glukose-Ringerlösung der K-Gehalt der Muskeln in signifikanter Weise um 0.69 meq abnahm. Auch der K-Austausch, gemessen an der K^{42}-Aufnahme, verminderte sich deutlich. Umgekehrt nahm der Na-Gehalt in Gegenwart von Hydrocortison zu, währenddem sich der Na-Austausch nicht veränderte. Auch eine weitere Versuchsserie, bei der nur flammenphotometrische Analysen

TABELLE III

Wirkung von Corticoiden auf den Elektrolytstoffwechsel des Zwerchfells der adrenalektomierten Ratte (meq/100 g)

	Desoxycorticosteron			Hydrocortison		
	Glukose allein	Glukose + DOC	Differenz	Glukose allein	Glukose + comp. F	Differenz
Gesamt K	10,32 ± 0,110 (34)	9,68 ± 0,426 (4)	— 0,64 $P < 0,2$	10,32 ± 0,110 (34)	9,63 ± 0,152 (24)	— 0,69 $P < 0,01$
Aufnahme K^{42} . .	4,59 ± 0,162 (16)	3,92 ± 0,070 (2)	— 0,67 $P < 0,01$	4,59 ± 0,162 (16)	4,24 ± 0,108 (12)	— 0,35 $P < 0,1$
Gesamt Na	3,15 ± 0,087 (32)	3,82 ± 0,613 (4)	+ 0,33 $P < 0,3$	3,15 ± 0,087 (32)	3,38 ± 0,062 (24)	+ 0,23 $P < 0,05$
Aufnahme Na^{24} . .	2,86 ± 0,090 (18)	3,30 ± 0,00 (6)	+ 0,44 $P < 0,01$	2,86 ± 0,090 (18)	2,92 ± 0,89 (12)	+ 0,06 $P < 0,7$

gemacht wurden, deren Ergebnisse in Tabelle IV zusammengestellt sind, zeigt dasselbe Bild.

TABELLE IV

	Initial	Glukose	Glukose + comp. F.	Differenzen und P		
	(1)	(2)	(3)	1-2	1-3	2-3
K	9,35 ± 0,094 (6)	10,55 ± 0,185 (6)	9,70 ± 0,32 (6)	+ 1,20 P < 0,01	+ 0,35 P < 0,4	— 0,85 P < 0,05
Na	3,36 ± 0,063 (6)	3,22 ± 0,071 (6)	3,72 ± 0,495 (6)	— 0,14 P < 0,2	+ 0,36 P < 0,5	+ 0,50 P < 0,4

Hydrocortison hat also am Muskel adrenalektomierter Tiere ebenso gewirkt wie Desoxycorticosteron.

5) *Versuche zur Beeinflussung des Elektrolytgehaltes des Muskels durch veränderte Elektrolytverhältnisse im Milieu.*

Nachdem, wie in Abschnitt 1) mitgeteilt, festgestellt worden war, dass Diaphragmen adrenalektomierter Tiere einen höheren K- und einen niedrigeren Na-Gehalt aufweisen als die Muskeln normaler Tiere, wurden Versuche gemacht, um die Ursachen dieser Erscheinung zu analysieren. Da die Resultate dieser Vorversuche für die Diskussion der sub 1) bis 4) mitgeteilten Ergebnisse nicht ganz irrelevant sind, seien sie hier kurz mitgeteilt:

Es galt abzuklären, ob durch Verschiebung des Na-K-Verhältnisses in der Ringerlösung in derselben Richtung wie dies im Serum bei Nebenniereninsuffizienz geschieht, eventuell eine ähnliche Veränderung des Na-K-Verhältnisses im Muskel erreicht werden kann, wie bei adynamen Tieren tatsächlich beobachtet worden ist.

Als Versuchstiere wurden 9 weibliche Ratten im Alter von 10 Monaten verwendet. Vor dem Versuch wurden sie wie üblich für 24 Stunden gehungert. Der vertebrale Mittelteil des Diaphragma diente zur Bestimmung des Anfangsgehaltes an Na und K. Der eine Seitenteil wurde 60 Minuten bei 37° C in Krebs-Ringerlösung

gehalten, der andere Seitenteil in einer Ringerlösung, deren K-Gehalt von 5.9 auf 12.8 meq/l erhöht, und deren Na-Gehalt von 145 auf 121.7 meq/l verringert worden war entsprechend Serumanalysen an schwer adynamen Tieren (4). In einer solchen Ringerlösung hatte Vögtli (11) nachgewiesen, dass auch Diaphragmen normaler Tiere schnell Zeichen einer Adynamie entwickeln, d.h. dass eine wesentliche Ursache der Muskelschwäche nebennierenloser Tiere das im Serum verschobene Verhältnis von Na und K ist.

Tabelle V

Veränderung des Na- und K-Gehaltes (meq/100 g) von Diaphragmen in Versuchen mit « Vögtli »-Ringerlösung (11).

(121,7 meq/l Na, 12,8 meq/l K)
Normale ♀♀ (10 Monate alt)

	Anfangsgehalt		Nach 60 Minuten in:			
			Krebs-Ringer		Vögtli-Ringer	
	Na	K	Na	K	Na	K
1)	4,05	8,66	4,09	8,28	3,61	8,87
2)	3,87	8,90	3,96	8,67	3,83	8,80
3)	3,65	8,64	4,26	8,23	4,00	8,46
4)	3,96	9,23	4,00	9,08	3,57	9,66
5)	4,09	8,87	3,83	9,00	3,09	10,13
6)	3,92	9,23	3,96	9,18	3,31	9,77
7)	4,17	9,64	4,17	9,44	3,65	10,02
8)	3,78	9,62	3,92	9,10	3,78	9,56
9)	4,22	9,02	4,30	8,92	3,44	9,85
M =	*3,97*	*9,09*	*4,05*	*8,88*	*3,58*	*9,45*
	(1)	(2)	(3)	(4)	5)	(6)

Differenz (3) — (5) = — 0,47 meq $P < 0,05$
» (6) — (4) = + 0,58 meq $P < 0,05$.

Wie aus den in Tabelle V zusammengestellten Analysenergebnissen hervorgeht, steigt der K-Gehalt der Muskeln an, wenn der K-Gehalt in der Aussenflüssigkeit etwas erhöht wird; ebenso sinkt der Na-Gehalt ab bei Verminderung des Na-Gehaltes der Ringerlösung. Die nach einstündigem Aufenthalt in der veränderten Ringerlösung erhaltenen Analysenergebnisse sind gut vergleichbar

mit dem Anfangsgehalt der Diaphragmen adynamer Tiere. Diese Versuche über den Einfluss der Elektrolytzusammensetzung der Aussenflüssigkeit auf den Muskelstoffwechsel (Elektrolyt- und Kohlehydratstoffwechsel) sollten fortgesetzt werden.

Diskussion. Die Untersuchungen haben ergeben, dass das Diaphragma adrenalektomierter, adynamer Ratten mehr K und weniger Na enthält als bei normalen Tieren. Dieser Befund wurde schon von HARRISON und DARROW (2, 3) bereits 1938 gemacht. Dieselben Verhältnisse können, wie in einer kurzen Versuchsserie gezeigt wurde, nachgeahmt werden, indem Muskeln normaler Tiere, die in einer Ringerlösung mit erhöhtem K und vermindertem Na gehalten werden, nach einer Stunde ähnliche Elektrolytverhältnisse aufweisen, wie frisch einem adynamen Tier entnommene Muskeln. Dieser Befund ist insofern wichtig, als er demonstriert, wie die im Muskel adrenalektomierter Tiere gefundenen Elektrolytverhältnisse n i c h t n u r als eine an der Muskelzelle direkt angreifende Folge des Ausfalls an Corticosteron zu verstehen ist; der Elektrolythaushalt (und der Kohlehydratstoffwechsel ?) der Muskelzelle steht ebenfalls unter dem Einfluss der Folgen des durch den Ausfall an Corticosteroiden veränderten Elektrolytstoffwechsels des Nierengewebes (Abnahme der K-Ausscheidung und verminderte Na-Rückresorption führen zu erhöhten Plasma-K- und verminderten Plasma-Na-Werten).

Der K-Gehalt des Diaphragma adrenalektomierter, adynamer Ratten sinkt in glukosefreier Ringerlösung, sein Na-Gehalt nimmt zu. Bei Zusatz von Glukose vermag der Muskel den K-Gehalt über den hohen Anfangsgehalt hinaus zu steigern, der Na-Gehalt kann allerdings nicht weiter verringert werden. Der Elektrolytaustausch, gemessen an der Na^{24}- und K^{42}-Aufnahme ist mit und ohne Glukose gleich. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den an normalen Ratten gewonnenen Resultaten (1): Die Diaphragmen normaler Tiere zeigen in Glukose neben der K-Stapelung auch eine Verminderung des Na-Gehaltes und diese Gehaltsänderungen sind begleitet von entsprechenden Aenderungen der Austauschwerte (Na^{24}- und K^{42}-Aufnahme). Das Unvermögen, in Glukose vermehrt Na abzugeben, ist vielleicht mit dem niedrigen Anfangsgehalt der Diaphragmen adrenalektomierter Tiere zu erklären, der bei diesen Versuchsbedingungen nicht unterschritten werden kann.

Wie beim Muskel normaler Tiere verhindert DOC auch am Zwerchfell adrenalektomierter Ratten den Glukoseeffekt. Der Muskel in Glukose-Ringer + DOC verhält sich, als ob keine Glukose vorhanden wäre, Kalium tritt aus dem Muskel aus und Na wird aufgenommen.

Zusatz von Hydrocortison zur Glukose-Ringerlösung bewirkt beim Diaphragma adrenalektomierter Tiere dieselben Elektrolytverschiebungen wie DOC. Man findet eine Abnahme von K und eine Zunahme des Muskel-Na. Die zur selben Zeit am Diaphragma normaler Tiere durchgeführten Versuche mit Hydrocortison ergaben ein völlig anderes Resultat (1): Bei Zusatz von Hydrocortison zu Glukose-Ringerlösung stieg der K-Gehalt und die K^{42}-Aufnahme der Muskeln stärker an als in Glukose-Ringer allein und der Na-Gehalt und die Na^{24}-Aufnahme wurden stärker verringert. Hydrocortison hat also am Muskel der adrenalektomierten, adynamen Ratte eine ganz andere Wirkung als am Muskel des normalen Tieres: Beim „adynamen" Muskel führt dieses Corticoid wie DOC zu einer Depolarisation (Verminderung der Konzentrationsunterschiede innen-aussen), beim „normalen" Muskel bewirkt Hydrocortison eine gesteigerte Polarisation (Vergrösserung der Konzentrationsunterschiede innenaussen).

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. F. Verzár herzlich danken für das stete Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat.

Die Arbeit wurde durchgeführt mit Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds.

Zusammenfassung.

1. Das Diaphragma adrenalektomierter, adynamer Ratten enthält mehr Kalium und weniger Natrium als bei normalen Ratten.

2. Dieselben Verhältnisse kann man beim Diaphragma normaler Tiere erreichen, wenn man den Muskel eine Stunde in einer Ringerlösung hält mit analogen Na- und K-Konzentrationen, wie sie im Serum adynamer Tiere gefunden werden.

3. In Gegenwart von Glukose vermag das Diaphragma adynamer Ratten noch mehr Kalium aufzunehmen, sein Natriumgehalt wird jedoch nicht weiter vermindert. In Ringerlösung ohne Glukose tritt K aus dem Muskel aus und Na wird aufgenommen.

4. Dasselbe Resultat ergibt sich, wenn zur Glukose-Ringerlösung Desoxycorticosteron gegeben wird. Das Diaphragma adynamer Ratten verhält sich in dieser Beziehung wie das normaler Tiere.

5. Bei Zusatz von Hydrocortison zur Glukose-Ringerlösung, das beim normalen Tier eine verstärkte K-Aufnahme und Na-Abgabe bewirkt, wird beim Diaphragma adrenalektomierter Tiere dasselbe beobachtet wie bei Zusatz von DOC; der Muskel gibt K ab und nimmt Na auf.

Summary.

1. The diaphragm of adrenalectomized, adynamic rats was found to contain more K and less Na than the same muscle in normal controls.

2. If normal muscles are kept for an hour in an altered Ringer solution with a Na/K ratio as found in the plasma of adynamic rats, their Na and K content reaches the same values as found in muscles of adynamic animals.

3. In glucose Ringer the diaphragms of adynamic rats increase their K content but are unable to reduce the Na content. In Ringer without glucose the muscle loses K and gains Na.

4. The same result is found when *Deoxycorticosterone* is added to glucose-Ringer. This is in agreement with the results found in experiments with normal muscles.

5. If *Hydrocortisone* is added to glucose Ringer, under which conditions the normal muscle further increases its K content and still further decreases its Na content, the muscles of adynamic rats lose K and gain Na, just as if Deoxycortocosterone had been added.

LITERATUR

1) Flückiger, E. und Verzár, F., Helv. Physiol. Acta *15*, 293-303 (1957).
2) Harrison, H. E. und Darrow, D. C., J. clin. Invest. *17*, 77-86 (1938).
3) — — Amer. J. Physiol. *125*, 631-643 (1939).
4) Harrison, H. E. und Harrison, H. C., Proc. Soc. exper. Biol. a.Med. *42*, 506-508 (1939).
5) Hastings, A. B. et al., J. biol. Chem. *129*, 295-301 (1939).

6) Krebs, H. A. und Henseleit, K., Hoppe-Seylers Z. *210*, 32-46 (1932).
7) Leupin, E. und Verzár, F., Helv. Physiol. Acta *8*, C 27-C 30 (1950).
8) Mentha, J., Vögtli, W. und Verzár, F., Helv. Physiol. Acta *6*, 853-862 (1948).
9) Verzár, F., «*Die Funktion der Nebennierenrinde*». B. Schwabe, Basel 1939.
10) — «*The suprarenal cortex*». 5th Symp. Colston Res. Soc., p. 39-54, London 1952.
11) Vögtli, W., Helv. Physiol. Acta *8*, 74-78 (1950).